

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И БУДУЩЕГО РЕБЕНКА

А.В. Литвинов*, Л.Н. Горобец

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «НМЦ ПН им. В.П. Сербского» Министерства
здравоохранения РФ, Москва

PERINATAL AND POSTNATAL PROBLEMS IN PREGNANT WOMEN: EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENETIC MECHANISMS OF PSYCHIC DISORDERS AND THEIR IMPACT AT THE FETUS AND FUTURE CHILD

A.V. Litvinov*, L.N. Gorobets

Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia

* E-mail: vccontact@gmail.com

Аннотация

По данным современной научной литературы, психические заболевания в перинатальном периоде встречаются у 15–25% беременных и у 20–27% женщин в послеродовом периоде. Известно, что женщины с психическими расстройствами демонстрируют более высокую распространенность психосоциальных и соматических факторов риска, связанных с беременностью, а также состояний, сопутствующих беременности и усугубляемых ею, чем их здоровые сверстницы, однако исследования, посвященные их репродуктивному здоровью, все еще немногочисленны. Психические расстройства могут влиять на течение беременности из-за их воздействия на эмоциональное состояние матери, ее функциональную активность и способность получать надлежащий дородовой уход, а после рождения ребенка нелеченое психическое заболевание матери может существенно повлиять на развитие и благополучие младенца. Все применяемые в настоящее время в психиатрии препараты проникают через плаценту. Их конкретные уровни в сыворотке плода неизвестны, но они могут обладать тератогенным действием. В обзоре литературы представлены данные исследований отдельных особенностей этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе психических заболеваний во время беременности и после родов. Рассматриваются исследования, касающиеся влияния психических, соматических и эндокринных расстройств матери на плод. В качестве основных объектов изучения рассматривали случаи шизофрении и депрессий – основных психопатологических состояний, в первую очередь подвергающихся риску рецидивирования у матерей в перинатальном периоде и после родов, а также возможное значение отдельных гипотез их патогенеза.

Ключевые слова: беременность, плод, перинатальный период, психические заболевания, нейроиммунноэндокринная сеть, эндокринные нарушения.

Abstract

The modern research literature states that mental illnesses in perinatal period are met in 15–25% of pregnant women and in 20–27% of women in the postpartum period. It is known that

women with mental disorders have more psychosocial and somatic risk factors associated with their pregnancy than their healthy peers. Moreover, pregnancy can aggravate these disorders; however, researches on the physical health at the reproductive age are still not numerous. Psychic disorders can affect the course of pregnancy because they have an impact at mother's emotional state and at the level of proper prenatal care. And after the baby is born, an untreated maternal mental illness can significantly affect the development and well-being of the infant. All drugs, currently used in psychiatry, cross the placenta. Their levels in the fetal serum are unknown, but they can have a teratogenic effect. The present review discusses data from the trials which have studied separate features of etiopathogenetic mechanisms causing mental disturbances during pregnancy and after childbirth. The researchers analyzed the impact of mental, somatic and endocrine disorders in mothers at their fetus. At the present trial, basic objects were cases of schizophrenia and depression – main psychopathological conditions which, first of all, have a risk of recurrence in mothers at their perinatal and postpartum periods. The authors also underline the importance of some hypotheses on pathogenesis.

Key words: pregnancy, fetus, perinatal period, mental illness, neuro-endocrine-immune network, endocrine disorders.

Ссылка для цитирования: Литвинов А.В., Горобец Л.Н. Перинатальные и постнатальные проблемы у беременных: эпидемиология, этиопатогенетические механизмы психических расстройств и их влияние на состояние плода и будущего ребенка. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 65–73

По данным Всемирной организации здравоохранения, страны с высоким уровнем доходов доминируют в мировом потреблении фармацевтической продукции: на 16% населения мира, проживающего в этих странах, приходится более 78% мировых расходов на медикаменты, и их потребление составляет примерно 90% всех лекарств (в стоимостном выражении). Наиболее часто назначаемые классы препаратов – анальгетики, антигиперлипидемические средства и антидепрессанты (АД). Рост потребления отпускаемых по рецепту лекарств, безусловно, сказывается и на особенном классе пациентов – беременных. Недавнее исследование показывает, что за последние 30 лет использование рецептурных лекарств беременными выросло более чем на 60%; почти 90% женщин сообщают о том, что принимают по крайней мере одно лекарство, а 70% сообщают о приеме лекарств, отпускаемых по рецепту [1]. Особую озабоченность вызывает прием беременными психотропных препаратов, которые могут по-разному влиять на развитие нервной системы плода по сравнению с другими агентами.

По данным современной научной литературы, психические заболевания в перинатальном периоде встречаются у 15–25%

беременных и у 20–27% женщин в послеродовом периоде. Согласно исследованию, проведенному в США, 25.3% как беременных женщин, так и женщин после родов соответствовали отдельным критериям психического расстройства. Несмотря на то что наиболее распространенными из них являются депрессивные и тревожные расстройства, не менее значимой проблемой остаются расстройства шизофренического спектра [2].

Так, данные недавних эпидемиологических исследований показывают, что количество беременных с шизофренией в странах с развитой экономикой за последние десятилетия значительно увеличилось и практически не отличается от такового в популяции в целом [3]. Например, в Онтарио (Канада) общий коэффициент фертильности среди женщин с шизофренией был на 16% выше в 2007–2009 гг., чем в 1996–1998 гг. Дебют шизофрении в период беременности – довольно редкое явление. Вместе с тем новые случаи заболевания, впервые возникшие в этот период, имеют неблагоприятное течение – у беременных, страдающих расстройствами шизофренического спектра, часто обостряется бредовая и галлюцинаторная симптоматика, отмечаются явления ажитации [4].

Многие исследователи независимо друг от друга приходят к выводу, что женщины с шизофренией демонстрируют более высокую распространенность психосоциальных и соматических факторов риска, связанных с беременностью, а также состояний, сопутствующих беременности и усугубляемых ею, чем их здоровые сверстницы [3]. Однако исследования, посвященные их репродуктивному здоровью, все еще немногочисленны и часто ограничиваются малыми размерами выборки.

Основная проблема ведения беременных с психическими заболеваниями заключается в том, что промежуток от перинатального до постнатального периода сопряжен со значительным повышением риска обострения данных расстройств [5]. Беременность не оказывает протективного действия в отношении развития рецидивов большинства психических заболеваний. В целом риск рецидива психических заболеваний во время беременности и в послеродовом периоде составляет более 50% и существенно увеличивается в случае отмены лекарственной терапии в период беременности, особенно если отмена препаратов проводилась быстро. Кроме того, резкое прекращение профилактической терапии нормотимиками у беременных, страдающих биполярным аффективным расстройством, в 80–100% случаев приводит к рецидиву этого заболевания, тогда как у женщин, продолжавших лечение, рецидивы отмечаются только в 29–37% [6]. В связи с различными аффективными расстройствами в перинатальном периоде рецидивы при прекращении поддерживающей терапии АД возникают в 68% случаев, тогда как при сохранении поддерживающей терапии – только в 26%, при этом повышается риск суицидального поведения. Так, риск перинатальных суицидов у женщин составляет 2.58 на 100 000, при этом они составляют от 5 до 20% от всех смертей женщин в этом периоде. Их риск значительно возрастает (до 40%) при недостаточной социальной поддержке, семейной дисгармонии, при ранних и незапланированных беременностях, у представительниц национальных меньшинств, в условиях стресса и др. Для

матери это может иметь катастрофические последствия и опосредованно обуславливать пожизненные нарушения для ребенка [7]. Поэтому просто отменить психофармакотерапию, если она проводилась до беременности, в этот период представляется не всегда возможным.

Психические расстройства могут влиять на течение беременности из-за их влияния на эмоциональное состояние матери, ее функциональную активность и способность получать надлежащий дородовой уход. После рождения ребенка нелеченое психическое заболевание матери может существенно повлиять на развитие и благополучие младенца [8].

Кроме того, все доступные в настоящее время применяемые в психиатрии препараты и их метаболиты проникают через плаценту, главным образом путем простой диффузии. Конкретные уровни препаратов в сыворотке плода неизвестны, но они могут быть выше, чем уровни в материнской крови, способствуя появлению таких дефектов раннего детского развития, как поведенческий тератогенез и другие перинатальные синдромы [8]. В некоторых случаях эти эффекты достаточно хорошо установлены и фармакологически обоснованы, например сонливость и гипотония младенцев, подвергшихся интранатальному воздействию бензодиазепинов [9].

Таким образом, вопрос тех или иных медикаментозных назначений при этом должен решаться с максимальным учетом особенностей этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе психических заболеваний во время беременности и после родов, чтобы минимизировать степень вероятности их рецидивирования и влияния на плод.

Шизофрения и соматические проблемы у беременных

В отношении факторов риска развития соматических заболеваний у женщин с шизофренией до беременности следует отметить значительно более высокий индекс массы тела, чем у женщин без психических заболеваний. Это, по всей вероятности, обусловлено тем, что среди больных шизофренией

ожирение встречается примерно в два раза чаще, чем в общей популяции. В основном это связано с приемом антипсихотических препаратов, нездоровым питанием и малоподвижным образом жизни [10].

К факторам, повышающим риск возникновения проблем во время беременности, у женщин с шизофренией относятся формирование ожирения и метаболического синдрома, курение, употребление алкоголя и наркотических веществ [11].

Было показано, что у женщин с первой беременностью в 1.5 раза выше риск развития нарушения толерантности к глюкозе (по данным лабораторного тестирования), чем при последующих беременностях [11]. Кроме того, в соответствии с данными S.N. Vigod и соавт., риск быстрого роста плода у них был примерно в 1.6 раза выше. Вероятно, это объясняется материнской гипергликемией, поскольку дети матерей с гестационным диабетом имеют более высокий вес как при рождении, так и в более позднем возрасте [12].

Влияние психических, соматических и эндокринных расстройств матери на плод

Все больше данных свидетельствует о том, что шизофрения связана с неблагоприятными внутриутробными процессами и даже при невыраженных их проявлениях у плода могут возникнуть необратимые церебральные изменения, которые в дальнейшем способны привести к долгосрочным последствиям вследствие перезагрузки разнообразных биологических систем, включая нервную, иммунную и эндокринную. Широкий спектр факторов окружающей среды также может играть роль в ускорении возникающей дисрегуляции развития и последующей эволюции психических черт в раннем взрослом возрасте, активируя пути воспалительного, окислительного и нитрозативного стресса, митохондриальную дисфункцию, апоптоз и эпигенетическую дисрегуляцию. Однако точные механизмы, лежащие в основе таких взаимосвязей, и специфичность факторов риска шизофрении пока остаются малоизученными [13].

Эпидемиологические исследования, проведенные почти 30 лет назад, привели к гипотезе Баркера, предполагающей влияние нарушенной внешней среды во время беременности на развитие психических заболеваний в постнатальном периоде. Это вызвало большой интерес к гипотезе фетального происхождения взрослой патологии. Хотя гипотеза в основном базировалась на потенциальном воздействии гестационного недоедания, приводящего к необратимым изменениям функции и структуры органов, растущий объем данных свидетельствует о том, что ряд осложнений беременности, таких как гестационный сахарный диабет, задержка внутриутробного развития, преэклампсия и материнский стресс, связаны с расстройствами у взрослых [14].

Нарушение адаптивных процессов развития, как известно, связано с необратимыми изменениями анатомо-физиологических особенностей и нарушенным метаболизмом в раннем возрасте. Оно может неблагоприятно влиять на процессы развития мозга, воздействуя как на его структуру, так и на отдельные функции, играя решающую роль в нейропрограммировании и поведении в послеродовом периоде из-за долгосрочного ремоделирования мозга [15]. Доказательства этого представления были получены из нейропатологических aberrаций, включая увеличение желудочков головного мозга, а также изменений в сером и белом веществе, что свидетельствует о нарушении развития нервной системы во время беременности при таких серьезных психических заболеваниях, как шизофрения. Важно отметить, что структурные изменения мозга при развитии шизофрении, по-видимому, определяются генетическими компонентами, измененной экспрессией генов риска шизофрении и эпигенетической дисрегуляцией [16].

Гипотеза «двух ударов» («two-hit hypothesis») — одна из часто обсуждаемых в последнее время теорий патогенеза шизофрении. Модель «двух ударов», в которой преимущественно используется теория развития нервной системы, в основном базируется на предположении, что aberrантное развитие в течение двух критических пери-

одов (перинатальное развитие мозга и подростковый возраст) аддитивно создает риск появления и развития шизофреноподобных симптомов.

«Первый удар», согласно этой гипотезе, потенциально происходит внутриутробно. Хотя генетические компоненты всегда рассматривались как изначально «первый удар», в последнее время все чаще предполагается, что наряду с генетическими факторы окружающей среды также могут выполнять аналогичную функцию. Исследования, проведенные как на животных, так и на людях, показали, что генетическая предрасположенность в сочетании с нарушениями развития может определенным образом «подготовить» человека в конечном итоге к увеличению риска возникновения шизофрении, и это, скорее всего, может быть опосредовано известными сигнальными путями [17]. «Первый удар» может нарушать развивающуюся архитектуру нейронов, специфические нейронные сети, устанавливая аномальную воспалительную реакцию и давая тем самым возможность дополнительных объяснений отдельных преморбидных признаков и симптомов, которые в совокупности позднее могут привести к шизофрении. С точки зрения контекста пренатальная инфекция стала одним из наиболее очевидных экологических факторов риска шизофрении, если рассматривать ее в рамках гипотезы «двух ударов», поскольку она повышает восприимчивость к постнатальным влияниям окружающей среды у потомства и делает его более уязвимым к патологическим эффектам второго, уже постнатального «удара» [18].

Этот «второй удар» вследствие стресса, иммунного повторного воздействия или даже препубертатных половых гормональных изменений потенциально может выявить и усугубить ранее латентные воспалительные процессы с последующим появлением клинических симптомов. Экспериментальное подтверждение воздействия «второго удара» очевидным образом подтверждается исследованиями на животных, где было показано, что пренатальная иммунная активация, вызванная внутриутробной инфекцией и последующим воздействием стресса,

употреблением каннабиоидов и т.п. в подростковом возрасте, выявляет скрытые неврологические последствия пренатальной инфекции, приводя к повышенному риску развития шизофрении [19]. В подростковом возрасте такие явления, как чрезмерная элиминация синапсов и потеря пластичности, также могут влиять на развитие этого психического расстройства [13].

При рассмотрении возможной роли пренатального нейроэндокринного пути следует отметить, что гормоны являются установленными и зависимыми от среды координаторами развивающейся нейроиммуноэндокринной сети. При этом отличающиеся от нормы концентрации гормонов в критические фазы эмбриогенеза могут действовать как эндогенные функциональные тератогены. Примером может служить фетальный и неонатальный гиперинсулинизм у потомства матерей с сахарным диабетом. Это заболевание является наиболее распространенным метаболическим осложнением во время беременности и, как известно, имеет характерные последствия для развития нервной системы ребенка после рождения. В ряде исследований подчеркивается взаимосвязь между материнским диабетом и риском шизофрении у потомства, а также то, что риск шизофрении у потомства, рожденного от матерей с диабетом, может быть вызван гипергликемией и опосредован гипоксией, воспалением и оксидантным стрессом.

Эндокринные нарушения как этиологический компонент теоретически причастны к шизофрении. Предполагается, что эстроген является потенциальным медиатором функций мозга во время развития и взрослой жизни и защищает клетки головного мозга от повреждений, вызванных окислительным стрессом, воспалением и апоптозом. Эстроген имеет отношение к механизмам развития шизофрении из-за его значительного влияния на синаптогенез, нейрогенез, нейроэндокринные и воспалительные процессы. Относительно недавно было показано, что комбинации эстрогена и селективных модуляторов рецепторов эстрогена с антипсихотиками значительно уменьшают позитивные и негативные симптомы у женщин

с хронической шизофренией [20]. Однако пренатальное воздействие избыточного эстрогена может увеличить риск шизофрении у потомства посредством и других механизмов. Также было обнаружено, что эстроген повышает восприимчивость к некоторым вирусным инфекциям, изменяя врожденные и адаптивные иммунные реакции, например снижая ответы Т-клеток CD4 и ингибируя выработку интерферона первого типа и созревание дендритных клеток [21].

Во время беременности вырабатывается большое количество стероидных и пептидных гормонов: кортикотропин-рилизинг-гормон, который увеличивается после восьми недель беременности в 100–1000 раз; проопиомеланокортин увеличивается после восьми недель беременности, имеет максимальную концентрацию на 20-й неделе, а затем остается стабильным до рождения ребенка. Кортизол повышается в два раза в основном из-за увеличения концентрации транспортного белка под действием эстрогенов. Секреция альдостерона, дезоксикортикостерона и ренина повышается при вторичном альдостеронизме [22].

Некоторые недавние исследования по изучению роли регуляции кортизола у матери и плода во время беременности показали, что депрессия и тревога при беременности, а не послеродовая депрессия (ПРД) повышают концентрацию кортизола у матери, причем внутриутробная среда отчетливо отражает это повышение. Плод обычно подвергается воздействию 10–20% материнского кортизола, а высокие уровни внутриутробного развития могут препятствовать развитию новорожденных. Например, К. Bergman и соавт. [23] обнаружили, что воздействие кортизола на плод (индексируемое по уровням околоплодных вод) отрицательно сказывается на когнитивных способностях 17-месячных младенцев. Однако исследования взаимосвязи между кортизолом и материнским дистрессом противоречивы [24], поэтому предположение о том, что материнская депрессия или тревога увеличивает вероятность отрицательных исходов у новорожденных за счет повышения уровня материнского кортизола, не получило широкого признания.

Другая теория предполагает, что экспрессия гена *11 β -HSD2* подавляется материнской депрессией или тревогой, что приводит к передаче большего количества кортизола от матери к плоду и впоследствии способствует нежелательным исходам у новорожденных. 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2 (11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase type 2 – *11 β -HSD2*) – фермент, высоко экспрессируемый в тканях, селективных по отношению к альдостерону (дистальный нефрон, толстая кишка), и плацента обычно ограничивает количество материнского кортизола, передаваемого плоду, путем преобразования кортизола в неактивный метаболит кортизон. Уровни экспрессии *11 β -HSD2* (кодируемой геном *HSD11B2*) повышаются параллельно с увеличением уровня кортизола во время беременности, защищая плод от избыточного воздействия кортизола в утробе матери [25].

Послеродовые депрессии: отдельные патофизиологические механизмы

Помимо шизофрении, послеродовая или постнатальная депрессия – еще одно распространенное психическое заболевание женского репродуктивного периода. Примерно у 10–15 женщин из 100 после родов выявляются отдельные симптомы депрессии, а пять из 100 женщин страдают депрессивным расстройством. При этом женщины чаще жалуются на плохое настроение, потерю удовольствия и чувство вины или собственной никчемности. Послеродовая депрессия, определяемая как большой депрессивный эпизод (БДЭ), начинающийся в течение первого года после родов, имеет большое значение. Она является наиболее частым постнатальным психопатологическим осложнением с уровнем распространенности 13%, а ее наличие связано с более чем 10-кратным риском самоубийства в течение первого года после родов. Такая же доля молодых матерей сообщает о субклиническом состоянии одного или нескольких симптомов БДЭ, но не о полном наборе симптомов этого заболевания, а о феномене, называемом легкой депрессией или депрессивным

настроением (есть также популярный в последнее время термин «послеродовой блюз»). Хотя симптомы ПРД схожи с БДЭ, нейробиологические процессы, лежащие в основе этих состояний, нельзя считать полностью идентичными, поскольку предшествующие факторы этих двух заболеваний различны: ПРД возникает в послеродовом периоде, когда изменения гормональной среды способствуют изменению уровней эстрогена, прогестерона и глюкокортикоидов, в то время как манифестация послеродового БДЭ часто связана только с периодом повышенного стресса [26].

На сегодняшний день не проводилось нейробиологических исследований ни посмертно, ни *in vivo* случаев впервые возникших ПРД, то есть первого эпизода БДЭ в раннем послеродовом периоде. Тем не менее есть несколько визуализационных исследований ПРД, в которых участвовали пациентки с предшествующим БДЭ. В результате получены данные о снижении уровня ГАМК в затылочной коре, связывании D_2 -рецептора в вентральном стриатуме в послеродовом периоде и связывании 5-HT_{1A}-рецептора в орбитофронтальной, субгеникулярной и мезиовисочной областях коры в случаях униполярного и биполярного предродовых расстройств. Как и в случае со многими другими острыми и хроническими психическими заболеваниями, есть мнение, что в основе ПРД лежит ряд нейрпатологических изменений, и вполне вероятно, что некоторые из этих маркеров отражают специфическую уязвимость к ПРД и БДЭ в целом.

Модели исследований ПРД на животных были сосредоточены на аберрантной передаче сигнала, сниженном нейрогенезе и аномалиях рецепторов ГАМК (субъединицы R дельта и гамма 2). Тем не менее некоторые другие потенциально важные механизмы патологии расстройств настроения остаются в значительной степени неизученными, например такие, как прооксидантные состояния, маркеры проапоптотических состояний, митохондриальная дисфункция и метаболизм моноаминов [27].

В то же время в ряде исследований приводятся данные о том, что моноаминоксида-

за-А (МАО-А) представляет собой фермент, связанный с малоизученными механизмами аномалий при ПРД. МАО-А влияет на предрасположенность к апоптозу, способствует окислению и метаболизирует моноамины. При некоторых состояниях, сопровождающихся устойчиво сниженным настроением, повышенная плотность МАО-А VT и МАО-А отмечается в префронтальной и передней поясной коре (ПФК и ППК) [28], однако уровни МАО-А никогда не были исследованы при ПРД ни среди людей, ни на животных моделях этого расстройства.

С учетом функций МАО-А исследование J. Sacher и соавт. [29] показывает, что несколько типов процессов, которые способствуют патологическому настроению, при ПРД усиливаются. МАО-А VT является маркером уровня МАО-А, и изменения последней во многом связаны с влиянием гормонов на активность МАО-А.

Результаты, полученные J. Sacher и соавт. [29], могут иметь немаловажное значение для разработки новых стратегий профилактики ПРД. Существенное снижение уровня эстрогенов в течение первых нескольких дней после родов связано обычно с очень сильным временным повышением плотности и активности МАО-А VT. Предположительно, уровень МАО-А VT впоследствии либо снижается до нормального, либо нет, что приводит к трем последующим исходам. При полном снижении до нормативного уровня МАО-А VT вероятным исходом является ровное настроение. При неадекватном снижении и сохраняющемся повышенном уровне МАО-А VT вероятны либо ПРД, либо склонность к экстремально повышенной плаксивости из-за депрессивного настроения. Отсутствие полной ПРД, несмотря на наличие повышенного МАО-А VT, может отражать большую устойчивость к его повышенным уровням или к ПРД из-за меньшего присутствия других маркеров, связанных с ПРД (таких, как сниженные уровни ГАМК), аномалии рецепторов ГАМК, снижение связывания 5-HT_{1A}-рецепторов, снижение нейрогенеза и т.п.

Это позволяет предположить, что постоянное повышение МАО-А VT связано с преры-

вистым выражением чрезмерно подавленного настроения. Имеющиеся результаты доказывают, что на основе повышенной целевой экспрессии МАО-А рандомизированные двойные слепые клинические испытания лечения ПРД должны оценивать применение АД-класса ингибиторов МАО-А.

Исследование М. Romijn и соавт. [30] было направлено на изучение влияния материнских депрессивных расстройств, симптомов материнской тревожности и депрессии во время беременности на уровни экспрессии *HSD11B2*, в том числе в плаценте, а также на связь между назначением АД и *HSD11B2* и влияние их воздействия на плацентарный *HSD11B2*.

Прежде всего была обнаружена отрицательная связь между экспрессией *HSD11B2* и самооценкой материнской тревожности и депрессии. *11β-HSD2* ограничивает количество кортизола, которое передается от матери к плоду, и, следовательно, эти результаты дают возможность предполагать, что материнская тревога и депрессивные симптомы могут увеличивать экспозицию кортизола у плода. У женщин с нелеченым БДЭ и у женщин, принимающих АД, уровни экспрессии *HSD11B2* в плаценте заметно ниже, чем в контрольной группе. Плацента защищает плод от избытка глюкокортикоидов, продуцируемых матерями в этот период. Напротив, хронический стресс может характеризоваться гипокортизолемией (недостаточной выработкой кортизола) или эпигенетическими изменениями в плаценте, ведущими к подавлению *HSD11B2*. Однако на сегодняшний день ни в одном исследовании на людях не выявлено различий между эффектами острой, хронической, легкой или тяжелой депрессии или тревоги на экспрессию *HSD11B2*, и для проверки предлагаемых гипотез необходимы более обширные исследования, изучающие влияние тяжести дистресса и хронизации на *HSD11B2*.

Заключение

Вопрос о тех или иных медикаментозных назначениях при наличии психопатологических проявлений у беременных должен решаться с максимальным учетом

особенностей современного понимания этиопатогенетических механизмов психических заболеваний и особенностей их протекания во время беременности и после родов. Это позволит разработать гораздо более эффективные по сравнению с имеющимися стратегии профилактики и фармакологические вмешательства, действенность которых будет повышаться благодаря комбинации с психотерапевтическими и психосоциальными подходами с целью улучшения психического здоровья матери и ребенка.

Литература

1. Mitchell A.A. et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008 // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – V. 205. – № 1. – P. 51. e1–e8.
2. Vesga-Lopez O. et al. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – V. 65. – № 7. – P. 805–815.
3. Simoila L. et al. Schizophrenia and pregnancy: a national register-based follow-up study among Finnish women born between 1965 and 1980 // *Arch Women's Ment Health.* – 2020. – V. 23. – № 1. – P. 91–100.
4. Vigod S.N. et al. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996–2009): a population-based study in Ontario, Canada // *Schizophr Res.* – 2012. – V. 139. – № 1–3. – P. 169–175.
5. Wesseloo R. et al. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period // *Br J Psychiatry.* – 2017. – V. 211. – № 1. – P. 31–36.
6. Fisher J. et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low-and lower-middle-income countries: a systematic review // *Bull World Health Organization.* – 2012. – V. 90. – P. 139–149.
7. Kulkarni J. et al. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – V. 65. – № 8. – P. 955–960.
8. Altshuler L.L. et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas

- and guidelines // *Am J Psychiatry*. – 1996. – V. 153. – № 5. – P. 592–606.
9. Wisner K.L. et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy // *JAMA*. – 1999. – V. 282. – № 13. – P. 1264–1269.
 10. Manu P. et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management // *Acta Psychiatr Scand*. – 2015. – V. 132. – № 2. – P. 97–108.
 11. Judd F. et al. Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with severe mental illness: to what extent can they be prevented? // *Schizophr Res*. – 2014. – V. 157. – № 1–3. – P. 305–309.
 12. Vigod S.N. et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population based cohort study // *BJOG*. – 2014. – V. 121. – № 5. – P. 566–574.
 13. Debnath M. et al. Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2015. – V. 49. – P. 90–104.
 14. Barker D.J.P. et al. Fetal undernutrition and disease in later life // *Rev Reprod*. – 1997. – V. 2. – P. 105–112.
 15. Auyeung B. et al. Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition // *Pflügers Arch*. – 2013. – V. 465. – № 5. – P. 557–571.
 16. Stachowiak M.K. et al. Schizophrenia: a neurodevelopmental disorder – integrative genomic hypothesis and therapeutic implications from a transgenic mouse model // *Schizophr Res*. – 2013. – V. 143. – P. 367–376.
 17. Maynard T.M. et al. Neural development, cell-cell signaling, and the «two-hit» hypothesis of schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2001. – V. 27. – № 3. – P. 457–476.
 18. Feigenson K.A. et al. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2014. – V. 38. – P. 72–93.
 19. Giovanoli S. et al. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice // *Science*. – 2013. – V. 339. – № 6123. – P. 1095–1099.
 20. Kulkarni J. et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age // *Mol Psychiatry*. – 2015. – V. 20. – № 6. – P. 695–702.
 21. Pazos M.A. et al. Estrogen mediates innate and adaptive immune alterations to influenza infection in pregnant mice // *PLoS One*. – 2012. – V. 7. – № 7. – P. e40502.
 22. Kamoun M. et al. Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies // *Am J Med Sci*. – 2014. – V. 347. – № 1. – P. 64–73.
 23. Bergman K. et al. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: Moderation by infant-mother attachment // *Biol Psychiatry*. – 2010. – V. 67. – № 11. – P. 1026–1032.
 24. Shelton M.M. et al. Relationships among prenatal depression, plasma cortisol, and inflammatory cytokines // *Biol Res Nurs*. – 2015. – V. 17. – № 3. – P. 295–302.
 25. Cottrell E.C. et al. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease // *Front Behav Neurosci*. – 2009. – V. 3. – P. 19.
 26. Мазо Г.Э. и др. Влияние акушерско-гинекологической и эндокринной патологии на развитие тревожно-депрессивных нарушений у женщин в послеродовом периоде // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2009. – № 2. – С. 34–37. [Mazo G.E. et al. Influence of obstetric-gynecological and endocrine medicine on the treatment of anxiety-depressive conditions in women in the postpartum period // *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. – 2009. – № 2. – P. 34–37. In Russian].
 27. Shelton R.C. et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression // *Mol Psychiatry*. – 2011. – V. 16. – № 7. – P. 751–762.
 28. Bacher I. et al. Monoamine oxidase A binding in the prefrontal and anterior cingulate cortices during acute withdrawal from heavy cigarette smoking // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – V. 68. – № 8. – P. 817–826.
 29. Sacher J. et al. Relationship of monoamine oxidase-A distribution volume to postpartum depression and postpartum crying // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – V. 40. – № 2. – P. 429–435.
 30. Romijn M. et al. The association between maternal stress and glucocorticoid rhythmicity in human milk // *Nutrients*. – 2021. – V. 13. – № 5. – P. 1608.